



Клинико-цитохимические параллели у детей с наследственными гемолитическими анемиями

С.Н. Давлатова, К.И. Исмаилов, З.А. Мухитдинова, Л.М. Солиева, М. Н. Мирзоев

Кафедра детских болезней №2 ТГМУ им. Абуали ибни Сино

В данной работе изложена клиническая характеристика и особенности ферментного статуса лейкоцитов периферической крови у 62 детей с наследственными гемолитическими анемиями (НГА). Авторами установлены значительные клинические изменения со стороны внутренних органов (гепатоспленомегалия, артериальная гипотония, одышка в покое, тахикардия, приглушение тонов сердца, систолический шум), а также выраженное снижение активности окислительно-восстановительных энзимов (на 25 – 50% по сравнению с группой контроля), указывающие на глубокие метаболические нарушения в организме вследствие хронической гемической гипоксии и нарушения гомеостаза железа.

Ключевые слова: наследственные гемолитические анемии, окислительно-восстановительные энзимы, гемическая гипоксия, гемосидероз внутренних органов

Актуальность. Проблема изучения различных аспектов наследственных гемолитических анемий (НГА) является актуальной в детской гематологии. Около 5% жителей земного шара являются носителями генов, ответственных за аномалию гемоглобина. Ежегодно с этой аномалией рождаются и умирают более 300 000 гомозиготов или смешанных гетерозиготов [1,2]. Наблюдаемые при НГА, гипоксемия и нарушение гомеостаза микроэлементов негативно влияют на функцию нервной, сердечно-сосудистой, эндокринной и других систем, приводят к выраженным дистрофическим изменениям в органах и тканях [3-5].

НГА являются одними из распространённых заболеваний среди детского населения Республики Таджикистан [6,7], поэтому изучение таких аспектов как состояние обмена веществ на клеточном уровне требует проведения дополнительных исследований.

Цель исследования: изучение клинико-цитохимических особенностей у детей с наследственными гемолитическими анемиями.

Материал и методы. В условиях детского гематологического отделения Национального медицинского центра Республики Таджикистан за период 2003-2006 гг. нами обследовано 62 ребёнка с НГА (ферментопатия, талассемия, наследственный микросфероцитоз) в возрасте от 2 до 15 лет. Девочек было 32, мальчиков – 30. В момент обследования средний возраст обследованных детей составлял $8,6 \pm 0,45$ лет.

Больные были разделены на три группы в зависимости от степени тяжести заболевания: лёгкая степень

(10 детей), средней тяжести (16) и тяжёлая степень (36). Контрольную группу составили 30 здоровых детей (средний возраст – $8,81 \pm 0,84$ лет).

Всем детям с НГА при поступлении в клинику, проведено полное клинико-лабораторное обследование, включая развёрнутый общий анализ крови, морфологию эритроцитов, биохимическое исследование крови (общий билирубин и его фракции, форец гемоглобина, сывороточное железо, протеинограмма), а также исследование костного мозга. Для оценки состояния обмена веществ на клеточном уровне проведено количественное цитохимическое исследование ферментативной активности лейкоцитов [8].

Статистическая обработка результатов исследования произведена с использованием t-критерия Стьюдента, различия считались статистически значимыми, когда вероятность ошибок была меньше 5% ($p \leq 0,05$).

Результаты и их обсуждение. В ходе исследования выявлен высокий процент ферментопатии – дефицита глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (40,3%), далее, по частоте, следовали гомозиготное и гетерозиготное состояние по β -талассемии (рис. 1).

При анализе половозрастной характеристики больных НГА установлено, что основную массу обследованных составили дети младшего школьного возраста – 35 (56,5%), далее, дети дошкольного возраста – 21 (33,9%) и старшего возраста – 6 (9,7%) (табл.1).

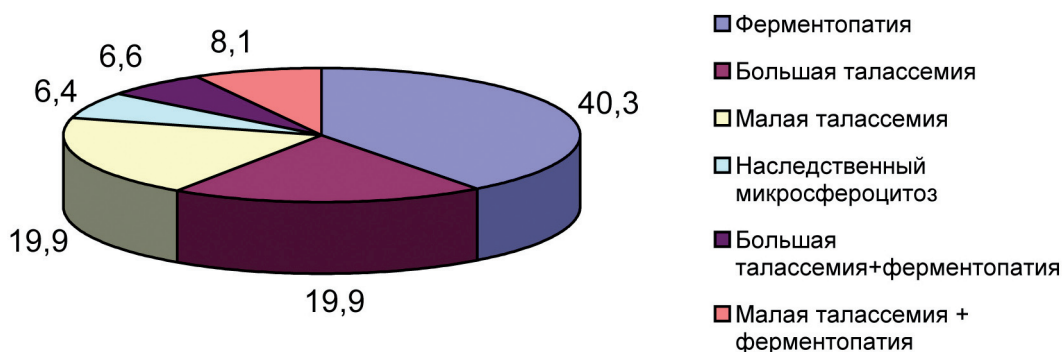


РИС. 1. РАСПРЕДЕЛЕНИЕ БОЛЬНЫХ НГА ПО ВАРИАНТАМ ЗАБОЛЕВАНИЯ (%)

ТАБЛИЦА 1. РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ НГА

Возраст	Пол	3-6 лет	7-12 лет	13-15 лет	Всего
Мальчики		8	18	4	30
Девочки		13	17	2	32
Всего		21	35	6	62

При анализе анамнестических данных нами обнаружена следующая закономерность: 37 детей (59,7%), страдающих НГА, родились от родственных браков. У 23 (37,1%) больных детей имелись и другие члены семьи либо родственники, больные наследственными гемолитическими анемиями.

Важным фактором является и определение давности заболевания: 12 (19,4%) детей страдают данной патологией с раннего возраста, у 33 (53,2%) – заболевание протекает на протяжении от 2 мес. до 2 лет, у 16 (25,8%) детей – от 2,5 до 10 лет.

Среди жалоб, предъявляемых больными, преобладали симптомы, связанные с последствиями гемической гипоксии и нарушением метаболизма клеток и тканей: выраженная слабость, вялость, головокружение, головные боли, одышка в покое и при незначительной физической нагрузке, сердцебиение. Ведущее место занимали также жалобы на бледность и желтушность кожи, а также значительное увеличение живота (табл. 2).

Как видно из таблицы 2, среди жалоб, предъявляемых больными, доминировали слабость (у всех детей), быстрая утомляемость при нагрузке (75,8%), снижение аппетита (82,3%). Изменения со стороны ЦНС проявлялись головокружением (59,7%), цефалгией (27,4%), шумом в ушах (45,2%) и мельканием мушек перед глазами (30,6%). Жалобы на бледность и желтушность кожи предъявляли 87,1% и 33,9% больных детей, соответственно.

ТАБЛИЦА 2. ОСНОВНЫЕ ЖАЛОБЫ ДЕТЕЙ, СТРАДАЮЩИХ НГА

Жалобы	Количество больных	
	Абс. число	%
1. Слабость, вялость	62	100
2. Быстрая утомляемость при нагрузке	47	75,8
3. Головокружение	37	59,7
4. Головные боли	17	27,4
5. Мелькание мушек перед глазами	19	30,6
6. Шум в ушах	28	45,2
7. Снижение аппетита	51	82,3
8. Побледнение кожи	54	87,1
9. Желтушность кожи	21	33,9
10. Одышка в покое	17	27,4
11. Сердцебиение	35	56,4
12. Неприятное ощущение в области сердца	18	29
13. Повышение температуры тела	25	40,3
14. Тяжесть в подреберье	16	25,8

Среди жалоб, характеризующих поражение сердечно-сосудистой системы у детей с НГА, ведущими явились сердцебиение (56,4%), неприятные ощущения в области сердца (29%), одышка в покое (27,4%).

Немаловажное значение имели такие жалобы, как увеличение объема живота и тяжесть в подреберье, встречающиеся у 37,1% и 25,8% обследованных. Кровотечения различного происхождения (носовые, десневые, кишечные) и синяки на коже выявлены в 14,5% случаев.

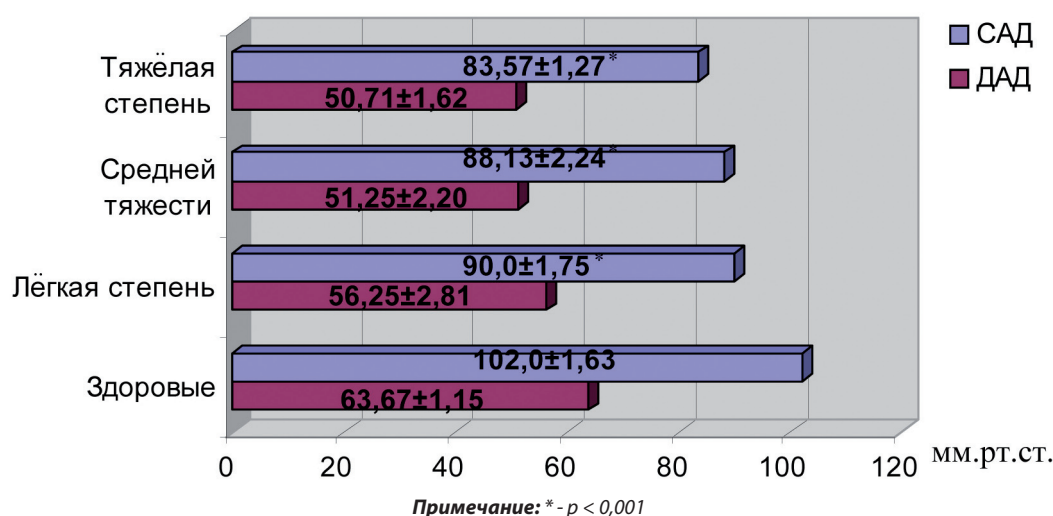


РИС. 2. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У ДЕТЕЙ С НГА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ

Расстройства желудочно-кишечного тракта проявлялись в виде болей в животе (16,1%) и жидкого стула (9,8%).

Повышение температуры тела отмечено у 25 (40,3%) больных, вероятной причиной которого является интенсивный процесс гемолиза (гемолитический криз).

Исследование объективных данных показало, что общее состояние больных с НГА при поступлении было тяжёлым (95,2%), обусловленным глубокими метаболическими нарушениями, гемосидерозом внутренних органов. Дети резко отставали в физическом развитии, в большинстве случаев отмечались снижение тургора тканей и истончение подкожно-жировой клетчатки (66,1%).

Дети были бледными, вялыми, неохотно вступали в контакт. У больных с талассемией на первый план выступали характерные для НГА стигмы: деформация черепа, приводящая к формированию «лица больного анемией Кули» – башенный череп (35,5%), увеличение верхней челюсти и готическое нёбо (72,6%), западение переносицы (83,9%), отдаление глазниц и монголоидный разрез глаз, выступание скул, резцов и клыков с нарушением прикуса, аномалии зубов (крошение, частое поражение кариесом) – 24,2%.

У больных с ферментопатиями, наследственным микросфероцитозом отчётливых стигм, кроме уплотнения переносицы, не выявлено.

Состояние кожи обследуемых детей: бледной с восковидным оттенком у 17,7%, бледно-желтушной с землистым оттенком – у 59,7% больных. У 77,4% детей слизистые оболочки были бледными, а в 22,6% случаев – иктеричными.

Патологические изменения со стороны сердечно-сосудистой системы проявлялись признаками жирового перерождения волокон миокарда, что по морфологическим критериям соответствует миокардиодистрофии. С клинических позиций, миокардиодистрофия при НГА не имеет чётких специфических диагностических критериев, и в наших исследованиях проявлялась в виде тахикардии (95,2%), одышки в покое (64,8%), приглушения тонов сердца (69,4%), снижения артериального давления. Систолесический шум на верхушке и над всей областью сердца выслушивался у 82,3% и 32,3% больных, соответственно. Смещение границы относительной тупости сердца влево на 1-1,5 см обнаружено у 30,6% больных.

На рисунках 2 и 3 отражены уровень артериального давления и частоты сердечных сокращений (ЧСС) у детей с НГА в зависимости от степени тяжести заболевания.

Наибольшее практическое значение имеет также исследование печени и селезёнки, которые претерпевают значительные изменения при НГА. Нарушение гомеостаза железа и гемосидероз данных органов обуславливают нарастание их размеров, значительное увеличение объёма живота, что нами было выявлено у 23 (37,1%) детей (табл.3).

Среди обследованных детей значительная гепатомегалия обнаружена у 17 (27,4%), спленомегалия – у 23 (37,1%). Печень выступала на 6-12 см из-под края рёберной дуги, в части случаев была плотной и умеренно болезненной; селезёнка увеличена на 8-13 см, также, при пальпации, была плотной консистенции. Ряд авторов отмечают, что уплотнение печени связано с гемосидерозом органа, что в сочетании с фиброзом приводит к циррозу [9,10].

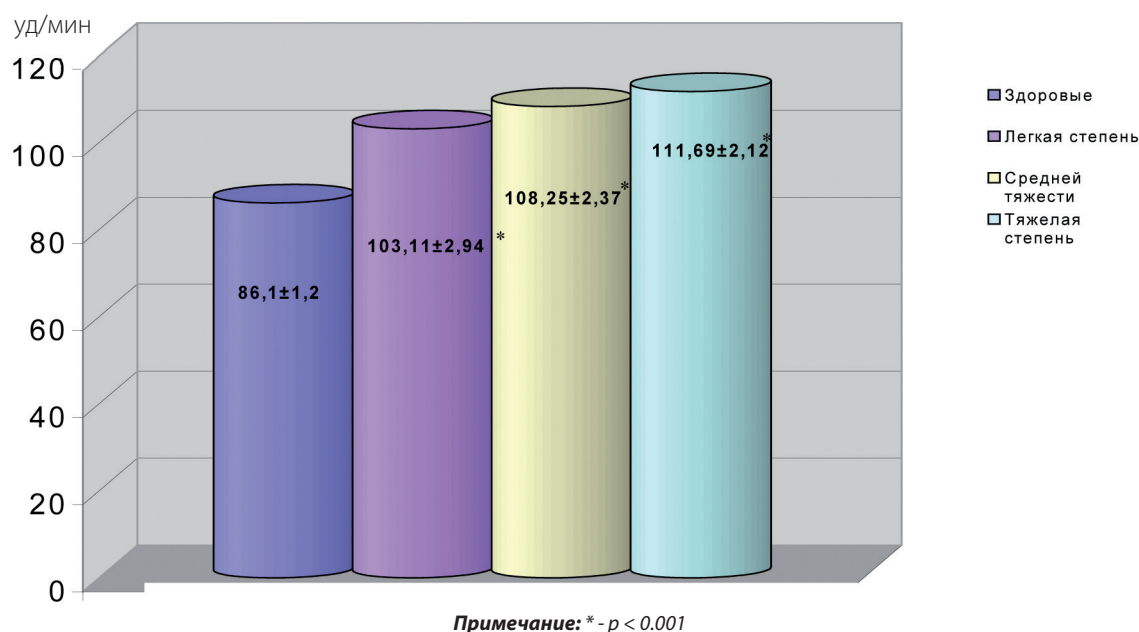


РИС. 3. СРЕДНИЕ ВЕЛИЧИНЫ ЧСС У ДЕТЕЙ С НГА

ТАБЛИЦА 3. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ С НГА

Показатели	Количество больных	
	Абс. число	%
Анемический синдром	62	100
Желтушный синдром	37	59,8
Увеличение печени, в см (из под края рёберной дуги):		
1-5 см	37	59,8
> 5 см	17	27,4
Увеличение селезёнки, в см (из-под края рёберной дуги):		
у края рёберной дуги	16	25,8
1-5 см	19	30,6
> 5 см	23	37,1

Следует отметить, что 3 больным, в связи с неэффективностью консервативной терапии и наличием частых гемолитических кризов, была произведена спленэктомия.

Из лабораторных данных: в периферической крови анемия лёгкой степени обнаружена у 10 больных (эритроцитов было 2,9-3,8 млн., гемоглобин – 90-100 г/л, ЦП-0,7-0,9); у 16 больных выявлена анемия средней тяжести (эритроцитов – 1,7-3,3 млн., гемоглобин – 71-89 г/л, ЦП – 0,65-0,9); анемия тяжёлой степени отмечена у 36 больных: эритроциты составили 1,0-2,5 млн., гемоглобин – 21-69 г/л, ЦП – 0,5-0,9).

Почти у всех обследованных детей были выявлены ретикулоцитоз, лейкопения, нормобластоз и анизо-

пойкилоцитоз, а у больных с тяжёлой степенью анемии – ускоренное СОЭ, тромбоцитопения, сдвиг лейкоформулы влево.

Уровень сывороточного железа превышал норму (24 – 46 мкмоль/л). Отмечено увеличение концентрации общего билирубина у 37,1% наблюдаемых детей, в основном, за счёт непрямой фракции. Изменения фореграммы характеризовались увеличением концентрации гемоглобина A2 у 33,9% больных, фетального гемоглобина – у 29%; у 59,7% детей обнаружена положительная реакция на фермент глюкозо-6-фосфатдегидрогеназу. Во всех случаях проба Кумбса была отрицательной.



У значительного количества больных выявлена гипопротениемия (32,3%), в основном, за счёт гипоальбуминемии, а также диспротеинемия, с преобладанием β и γ фракций глобулина (62,9%).

Анализ костномозгового пунктата выявил резкую гиперплазию эритроидного ростка, костномозговой пунктат – гиперрегенераторный. Количество эритроидных клеток достигало 40%, число митозов красной крови – 1,5 – 3%. В большинстве случаев отмечено сужение белого ростка. Обнаруживались явления эритрофагоцитоза.

При определении активности сукцинатдегидрогеназы (СДГ) и альфа-глицерофосфатдегидрогеназы (α -ГФДГ) лимфоцитов периферической крови (40 больных) выявлены нижеследующие изменения: У детей с НГА лёгкой степени (10 больных) средняя активность СДГ составила $13,2 \pm 0,21$; α -ГФДГ – $9,39 \pm 0,32$, что достоверно ниже по сравнению с показателями здоровых детей ($17,64 \pm 0,1$ и $13,39 \pm 0,21$, соответственно). Помимо этого, выявлены снижение коэффициента эксцесса, вариации и относительной энтропии информации по СДГ и α -ГФДГ.

У детей с НГА средней тяжести (14 детей) средняя активность СДГ была в пределах $11,54 \pm 0,25$; α -ГФДГ – $6,81 \pm 0,28$. На фоне некоторого уменьшения разнородности клеток по СДГ, у них обнаружено уменьшение количества пула лимфоцитов с типичной активностью и снижение разнообразия клеток.

У детей с НГА тяжёлой степени (16 больных) выявлено снижение всех показателей клеточной популяции по активности СДГ (средняя активность – $9,99 \pm 0,25$). Снижение активности α -ГФДГ (средняя активность – $5,37 \pm 0,21$) было обусловлено уменьшением количества лимфоцитов с околосредней активностью, а также снижением разнородности и разнообразия клеток. Из вышеуказанных данных следует, что средняя активность ферментов энергетического обмена (СДГ и α -ГФДГ) была в среднем от 25% (у больных с анемией лёгкой степени) до 50% (у детей с анемией тяжёлой степени), что ниже, по сравнению с аналогичными показателями здоровых детей.

Таким образом, проведённое исследование выявило значительные клинические изменения со стороны внутренних органов, а также заметную депрессию активности окислительно-восстановительных энзимов, прямо пропорциональную степени тяжести патологического процесса и указывающую на выраженные метаболические нарушения в организме, вследствие хронической гемической гипоксии и нарушения гомеостаза железа.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кузник Б.И. Клиническая гематология детского возраста / Б.И. Кузник, О.Г. Максимова.- М. - 2010. – 496с.
2. Алексеев А.Б. Талассемия. Источник: <http://www.gematologia.ru>
3. Волкова С. Анемия и другие болезни крови: Профилактика и методы лечения /С. Волкова.- М.: Центрполиграф. - 2005. – 160с.
4. Non-invasive cardiac assessment in beta-thalassaemia major /M.L. Ong [et al.] //Int-J-Clin-Pract.-2002.- Jun.- P.345-348
5. Doppler Characterization of Left Ventricular Diastolic Function in Beta-Thalassaemia Major. / W.S. Gharzuddine [et al.] // Eur-J-Echocardiogr.-2002.- P. 47-51
6. Исмаилов К.И. Значение метаболической терапии в комплексном лечении наследственных гемолитических анемий у детей /К.И. Исмаилов, С.Н. Давлатова, М.А. Исмаилова //Мат-лы 53-й годичной конф. ТГМУ «Лекарства и здоровье».-Душанбе. - 2005.- С.208-209
7. Давлатова С.Н. Роль метаболических сдвигов в формировании сердечно-сосудистых изменений у детей с наследственными гемолитическими анемиями /С.Н. Давлатова, К.И. Исмаилов, М.Д. Давлатов //Педиатрия и детская хирургия Таджикистана, - Душанбе. - 2010. - №3.- С.62-64
8. Соколов В.В. Цитохимия ферментов в пропато-логии /В.В. Соколов, Р.П. Нарциссов, Л.А. Иванова. М.: Медицина. - 1975. – 119с.
9. Папаян А.В. Анемии у детей: Руководство для врачей /А.В. Папаян, Л.Ю. Жукова.-С-Пб. - 2001.- С.242-295
10. Новик А.А. Анемии (от А до Я): Руководство для врачей /А.А. Новик, А.Н. Богданов. Олма. - 2004.- 320с.



Summary

Clinical-cytochemical parallels in children with hereditary hemolytic anemia

S.N. Davlatova, K.I. Ismailov, Z.A. Mukhitdinova, L.M. Solieva, M.N. Mirzoyev

Chair of pediatric diseases №2 Avicenna TSMU

The clinical characteristics and features of enzymatic status of peripheral blood leukocytes in 62 children with congenital hemolytic anemias (NGA) were presented. The authors found significant clinical changes in the internal organs (hepatosplenomegaly, hypotension, dyspnea at rest, tachycardia, muted tones of the heart, systolic murmur), and marked reduction in activity of redox enzymes (25 - 50% compared to the control group) pointing to profound metabolic disturbances in the body due to chronic hemic hypoxia and disorders of iron homeostasis.

Key words: hereditary hemolytic anemia, redox enzymes, hemic hypoxia, hemosiderosis of internal organs

АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

С.Н. Давлатова – ассистент кафедры детских болезней №2 ТГМУ;
Таджикистан, г. Душанбе, ул. И. Сомони, 59
E-mail: sokhira@mail.ru